

Aus der Klinik und Poliklinik
für Nuklearmedizin im Radiologiezentrum der Philipps-Universität, Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. Dr. med. E. H. Gaul

**Die subjektiven Nebenwirkungen der oralen
diagnostischen 3mg L-Thyroxin-Suppression,
ermittelt durch einen standardisierten
Fragebogen.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT

MARBURG/LAHN

1977

vorgelegt von

Detlev Wrede

aus Dortmund

Druck: Vahle, Dortmund

**Die subjektiven Nebenwirkungen der oralen
diagnostischen 3mg L-Thyroxin-Suppression,
ermittelt durch einen standardisierten
Fragebogen.**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT
MARBURG/LAHN
1977

vorgelegt von

Detlev Wrede

aus Dortmund



Angenommen vom
Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg an der Lahn
am 23. September 1977
gedruckt mit Genehmigung des
Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. K. Joseph
Correferent: Prof. Dr. med. dent. H. Bernhardt

Meinen Eltern in Dankbarkeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1) Einleitung	1
2) Methode und Patienten	4
A) Aufbau des Fragebogens	4
Abb. 1	
Abb. 2	
B) Test-Retest-Zuverlässigkeit der Fragen	7
C) Erstellung der Fragen mit den entsprechenden Konsequenzfragen	9
D) Patientengut und Suppressionstechnik	16
E) Auswertung des Fragebogens nach dem Vier-Felder-Befragungstest	17
3) Ergebnisse	19
4) Diskussion	26
5) Zusammenfassung	30
6) Literaturverzeichnis	31
7) Anhang: Analysenwerte	35

Einleitung

Die Regelung des Schilddrüsenhormonspiegels erfolgt über einen Reglermechanismus, auch "Rückkopplungsmechanismus" oder "Feed-back Mechanismus" genannt. Diese Terminologie entstammt aus der Technik übernommenen Modellvorstellungen und beschreibt ein System, das die Aufgabe hat, Schilddrüsenhormonproduktion und -sekretion dem peripheren Bedarf anzupassen.

Für die Schilddrüsenhormonproduktion kennen wir vier Organsysteme, die sich gegenseitig regulieren. Der Hypothalamus sezerniert den Thyreotropin Releasing Factor (=TRF), der die Hypophyse zur Produktion und Sekretion von Thyreotropin (= Thyreoidestimulierendes Hormon = TSH) anregt.

TSH steuert die Schilddrüsenfunktion hinsichtlich der Jodaufnahme, der Hormonsynthese und -sekretion sowie der Gewebeproliferation. Die Thyreoidae-Hormone L-Trijodthyronin (T_3) L-Thyroxin (T_4) beeinflussen als viertes System den peripheren Stoffwechsel. Hypothalamus und Hypophyse werden wiederum in ihrer Sekretion von den peripheren Schilddrüsenhormonen beeinflusst (3.10). Die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Hypothalamus ist noch nicht gesichert.

Es gibt Untersuchungsmethoden, die die Integrität des Reglermechanismus zu untersuchen erlauben. Hierzu zählt der Schilddrüsen-Suppressionstest. Er gibt Auskunft, ob durch exogene Schilddrüsenhormonzufuhr die thyreoidale Jodakkumulation und damit auch die endogene Hormonproduktion unterdrückt werden kann. Ist bei intaktem Reglermechanismus die verabreichte Dosis so hoch, daß die Summe von sezerniertem und exogen zugeführtem Hormon den peripheren Bedarf deckt, werden durch verminderte Sekretion der tropen Hormone von Hypophyse und unter Umständen auch Hypothalamus Jodidanraffung sowie Produktion und Sekretion von Schilddrüsenhormonen vorübergehend gedrosselt, bis der Ausgleich von Hormonbedarf und Hormonangebot wiederhergestellt ist. Mittels einer Messung der Radiojodidaufnahme ("Up Take") in Verbindung mit einem Schilddrüsen-Suppressionstest ist somit die Abgrenzung der Euthyreose mit intaktem Feed-back-Mechanismus gegen eine Erkrankung mit autonomer Funktion (Hyperthyreose, autonome Schilddrüsenadenome) der Schilddrüse möglich (1). Das Prinzip des Testes ist es, die thyreoidale Radiojod-Akkumulation vor und nach Applikation von Schilddrüsenhormonen zu vergleichen. Diese Technik wurde erstmalig von Werner und Spooner (40) beschrieben.

Im angelsächsischen Sprachraum benutzt man den Suppressions-test, gekoppelt mit einem Radiojod-Up take vorwiegend zur Differenzierung von Hyperthyreosen und jodaviden Strumen. Unter Suppression zeigt sich der autonome, nicht supprimierbare Charakter der Hyperthyreose gegenüber einer supprimierbaren jodaviden Struma. In den letzten Jahren wurde dieser Test weitermodifiziert. So wurden neben der Dauer der Einnahme auch unterschiedliche Applikationstechniken der Schilddrüsenhormone zum Suppressionstest von verschiedenen Autoren beschrieben (4, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 24, 26, 38, 39, 40).

Im deutschen Sprachraum wurde für die Differenzierung der oben erwähnten Erkrankungen eher das Zweiphasen-Radiojodstudium herangezogen, während dem Suppressionstest vorwiegend eine andere Bedeutung zukam. Er wurde hauptsächlich in Verbindung mit Schilddrüsen-Szintigrammen vor und nach Gabe von Thyreoidea-Hormonen für die Diagnostik von autonomen Adenomen herangezogen (10). Zur Suppression wurde T_3 verwendet bei unterschiedlicher Einnahmedauer und Dosis (4, 13, 14, 16, 17). Da T_3 geringere Affinität zum thyroxinbindenden Globulin (=TBG) zeigt, als T_4 und die Halbwertszeit von T_3 nur 26 - 28 h (10) beträgt, ist es für gleichmäßige Suppression erforderlich, die Gesamtdosis in täglichen Einzeldosen zu applizieren. Einnahmefehler des Patienten sind nicht immer auszuschließen, außerdem treten nicht unerhebliche Nebenwirkungen auf. Wallack et al. (38) beschrieben eine neue Technik: die einmalige Gabe von 3mg L- T_4 per os. Die einmalige hohe Dosis ist möglich, da die Bindung von T_4 an sein Trägerprotein ausgeprägt ist und kurzfristige Erhöhung des freien T_4 's offenbar keine hyperthyreose typischen Nebenwirkungen bewirken. Daher tritt im Verlauf einer Woche nach Einnahme von 3mg L- T_4 ein gleichmäßiger Suppressionseffekt auf. Ein Medikament, zumal in derart unphysiologisch hoher Dosierung verabreicht, sollte zwangsläufig Nebenwirkungen zeigen. Gebräuchliche cardiologische Parameter (Puls, Blutdruck, EKG) zeigen keine Veränderungen, jedoch können subjektive Beschwerden, unter Umständen für den Patienten sehr unangenehm und sein Verhalten am Arbeitsplatz sehr entscheidend sein, so daß vor der Empfehlung zur breiten klinischen Anwendung dieser vorteilhaften Suppressionstechnik, die auf keinerlei Mitarbeit des Patienten angewiesen ist, an einem großen Patientengut das

Ausmaß der subjektiven Nebenwirkungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht untersucht werden sollte. Wir versuchten, die beiden folgenden Fragen zu beantworten:

- 1) Welche subjektiven Nebenwirkungen entstehen durch die einmalige orale Gabe von 3mg L-T₄ bei euthyreoten Patienten?
- 2) Sind die Nebenwirkungen abhängig von Geschlecht und Alter?

Methode und Patienten

A. Aufbau des Fragebogens

Für die Erhebung der Vorgeschichte eines Patienten verwendet der Arzt allgemein einen großen Teil seiner Arbeitszeit. Bei herkömmlicher mündlicher Anamneseerstellung ist es jedoch nicht möglich, subjektive Beschwerden und klinische Befunde in standardisierter Form zu erfragen, ohne persönliche Fehler zu vermeiden (6). Dadurch lassen sich die von verschiedenen Untersuchern erhobenen Patientenanamnesen nur schwer miteinander vergleichen. Erst durch einen standardisierten Fragebogen sollte es möglich sein, subjektive Beschwerden objektivierbar zu machen. Unterschiedliche Beurteilungen von verschiedenen Untersuchern scheiden hierbei aus und lassen somit Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu (2).

Wir entwickelten einen Fragebogen, der von den Patienten selbst ausgefüllt werden konnte (s. Abb.).

Die Fragen waren eindeutig und allgemein verständlich formuliert. Die Patienten sollten während ihres Aufenthaltes im Wartezimmer den Fragebogen ohne fremde Hilfe ausfüllen. Der Fragebogenkatalog bestand aus zwei Teilen, die sich jeweils auf einem Einzelbogen befanden. Beide Fragebogenteile waren an den seitlichen Rändern aufeinander geheftet, und zwischen beiden Teilen befand sich Kohlepapier. Jede Beantwortung des ersten Teiles, sei es durch Ankreuzen vorgegebener Antworten oder durch schriftliche Eintragungen, wurde somit auf den zweiten Teil übertragen. Durch seitliche Perforationslinien ließen sich die beiden Teile wieder trennen.

Der erste Teil sollte das schon bestehende Beschwerdemuster vor der Applikation von 3mg L-T_4 ermitteln.

Der zweite Teil sollte das veränderte bzw. unveränderte Beschwerdemuster nach der Gabe von 3mg L-T_4 aufzeigen.

Mit der Aufforderung, auf dem ersten Teil die entsprechenden Fragen durch Ankreuzen zu beantworten, war der Patient gezwungen, ein Kreuz in die linksstehenden umrandeten vorgegebenen Ja- oder Nein-Antworten zu legen (s. Abb.).

Die sich ebenfalls auf der linken Seite befindenden Leerkästchen auf dem zweiten Fragebogenteil waren mit der Umrandung der Antwortmöglichkeiten des ersten Fragebogenteils deckungsgleich, so daß jedes Beantwortungskreuz im ersten Fragebogenteil immer in ein deckungsgleiches Leerkästchen des zweiten Fragebogenteiles kopiert wurde.

Durch diese Technik wurde in einem Gang der Ausgangsbefund vom ersten Teil auf den zweiten Teil des Fragebogens übertragen und gleichzeitig damit die noch zu beantwortenden Konsequenzfragen angekreuzt (s. Abb. 1), so ließ sich der erste Fragenteil nach Beantwortung an den Perforationslinien abtrennen und verwerfen.

Für jede Antwortmöglichkeit des ersten Fragebogens war eine Konsequenzfrage auf dem zweiten Fragebogen vorgesehen. Durch diese Beantwortungstechnik kreuzte der Patient nicht nur die Antwort (Ja oder Nein) der gestellten Frage an, sondern im gleichen Arbeitsgang auch die entsprechende, noch zu beantwortende Konsequenzfrage auf dem zweiten Fragebogenteil. Diese Konsequenzfragen des zweiten Fragebogens waren 8 Tage nach der oralen Gabe von 3 mg L-T₄ ebenfalls mit Ja oder Nein auf der rechten Seite durch Ankreuzen vom Patienten zu beantworten.

Erster Fragebogenteil:

In den Kopf schrieb der Patient seinen Namen, das Geburtsdatum, den Beruf, sein Körpergewicht (kg) und seine Größe (cm). Der Mittelteil bestand aus 12 Fragen, die nur eine Ja-Nein-Entscheidung durch Ankreuzen zuließen. Diese Fragen, die nach hyperthyreosetypischen Beschwerden fahndeten, waren übersichtlich, durch Linien voneinander getrennt geordnet. Die Antwortmöglichkeiten "Ja" oder "Nein" standen jeweils in einem Kästchen einer jeden Frage. Um bestimmte Beschwerden gegebenenfalls auf Nikotinabusus zurückführen zu können, mußte auch die Menge des Zigarettenkonsums angekreuzt werden. Ebenso wurde in Ergänzung zu bestimmten Beschwerden nach Gewichtsverlusten gefragt, wobei der Patient die entsprechenden Zahlen einzutragen hatte.

Ein weiterer Fragebogenteil wurde durch den behandelnden Arzt ausgefüllt, T_3 und T_4 in vitro Werte wurden in dafür vorgesehene Felder eingetragen. Die Hautfeuchtigkeit und Hautwärme des Patienten konnte in verschiedenen Kombinationen angekreuzt werden. Hierzu legte der Patient seine Hand auf den Handrücken des Arztes, der dann eine der vier Beurteilungsmöglichkeiten zu wählen hatte. An Krankheitsbildern bei der Untersuchung hyperthyreosetypischer Beschwerden nach 3mg L- T_4 wurden weiterhin berücksichtigt: Diabetes, Herzinsuffizienz, schwere Leberzirrhose und Nierenerkrankungen mit stärkerer Albuminurie. Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (Schläge pro 15 sec) wurden erfaßt. Für die respiratorische Arrhythmie standen drei Auswahlmöglichkeiten der Herzschlagfolge zur Verfügung: schneller, langsamer und konstant.

Zweiter Fragebogenteil

(s. Abb. 2)

Der Kopf bestand aus einem Freifeld für die Durchschrift der Personalien vom ersten Fragebogenteil. Das Einnahmedatum von 3mg L- T_4 zur Suppression mußte in entsprechende Kästchen eingetragen werden.

Im Mittelteil standen 25 Fragen, von denen lediglich die, die durch Beantwortung des ersten Fragebogenteils bereits angekreuzt, nun auf der zweiten Seite durch "Ja" oder "Nein" zu beantworten waren. Den Schluß des Fragebogens mußte auch hier der behandelnde Arzt beantworten. In vorgesehene Kästchen wurden die Werte für den Radiojodzweiphasentest und die T_3 - T_4 in vitro Ergebnisse eingetragen. Zusätzlich wurde gegenüber dem ersten Teil noch nach einer Struma, einem Exophthalmus und nach den Bezeichnungen von ständig einzunehmenden Medikamenten gefragt.

Die Frage nach der subjektiven Unverträglichkeit von 3mg L- T_4 (Frage: Sind Ihnen die Tabletten gut bekommen?) konnte verständlicherweise nur auf dem letzten Fragebogen gestellt werden und mußte daher schon beim Druck des Bogens mit einem Kreuz versehen werden.

Beantworten Sie bitte nur die angekreuzten Fragen! Einnahmedatum: Tag Monat Jahr

☒	Sind Ihnen die Tabletten gut bekommen?	nein	ja
☐	Hat sich das Herzklopfen nach den Tabletten verstärkt?	nein	ja
☐	Haben Sie nach den Tabletten Herzklopfen bemerkt, das auch in Ruhe anhält?	nein	ja
☐	Hat sich das Herzklopfen nach den Tabletten verstärkt?	nein	ja
☐	Hat sich nach den Tabletten der unregelmäßige Herzschlag verstärkt?	nein	ja
☐	Ist bei Ihnen nach den Tabletten unregelmäßiger Herzschlag (Herzstolpern) aufgetreten?	nein	ja
☐	Hat Ihre Leistungskraft nach den Tabletten noch stärker nachgelassen?	nein	ja
☐	Hat Ihre Leistungskraft nach den Tabletten merklich nachgelassen?	nein	ja
☐	Konnten Sie auch nach den Tabletten Wärme gut vertragen?	nein	ja
☐	Konnten Sie nach den Tabletten gut geheizte Räume noch schlechter ertragen als vorher?	nein	ja
☐	Sind bei Ihnen nach den Tabletten noch häufiger Schweißausbrüche aufgetreten?	nein	ja
☐	Sind bei Ihnen nach den Tabletten selbst bei leichter Arbeit gehäuft Schweißausbrüche aufgetreten?	nein	ja
☐	Hat sich Ihr Heißhunger verstärkt seit Einnahme der Tabletten?	nein	ja
☐	Ist bei Ihnen nach Einnahme der Tabletten in auffälliger Weise Heißhunger aufgetreten?	nein	ja
☐	Strecken Sie bitte die Arme aus und spreizen Sie die Hände. Hat das Händezittern nach den Tabletten zugenommen?	nein	ja
☐	Strecken Sie bitte die Arme aus und spreizen Sie die Hände. Haben Sie nun nach den Tabletten deutliches Händezittern?	nein	ja
☐	Hat sich nach den Tabletten Ihre „innere Unruhe“ verstärkt?	nein	ja
☐	Haben Sie nach den Tabletten eine „innere Unruhe“ bemerkt, so daß Sie einfach nicht still sitzen konnten?	nein	ja
☐	Hat sich nach den Tabletten Ihr Durst verstärkt?	nein	ja
☐	Haben Sie nach den Tabletten auffällig mehr Durst gehabt als vorher?	nein	ja
☐	Konnten Sie es nach den Tabletten Im Warmen noch schlechter aushalten als vorher?	nein	ja
☐	Bevorzugten Sie nach den Tabletten kühle Räume, weil Sie es im Warmen nicht aushalten konnten?	nein	ja
☐	Hat der Durchfall nach den Tabletten zugenommen?	nein	ja
☐	Haben Sie nach den Tabletten Durchfall gehabt?	nein	ja

Nur durch den behandelnden

Arzt auszufüllen!

RJT T₃ T₄

Hat der/die Pat. eine Struma? ☐ nein ☐ ja Hat der/die Pat. einen deutlichen Exophthalmus? ☐ nein ☐ ja

Wie fühlen sich die Hände des/der Pat. an? Feucht-kalt ☐ feucht-warm ☐ trocken-kalt ☐ trocken-warm ☐

Hat der/die Pat. eine der folgenden Erkrankungen?

Diabetes ☐ Herzinsuffizienz ☐ schwere Leberzirrhose ☐ Nierenerkrankungen mit stärkerer Albuminurie ☐

Blutdruck: / m/m Hg Herzfrequenz: Schläge/15 sec.

Wird der Herzschlag bei angehaltenem Atem in tiefer Inspiration schneller ☐ , langsamer ☐ oder bleibt er konstant ☐ ?

Welche Medikamente werden ständig (täglich) eingenommen? (auch Ovulationshemmer)

Name des Medik.:

B. Test - Retest - Zuverlässigkeit der Fragen

Vor seiner Anwendung wurde der Fragebogen auf die Zuverlässigkeit seiner Fragen geprüft. Hierbei wurde der Prozentsatz der übereinstimmenden Antworten bei zweimaliger Befragung desselben Probanden bestimmt (Test-Retest-Zuverlässigkeit) (2). Der Fragebogen wurde in einem Abstand von 8 - 10 Tagen 10 männlichen und 10 weiblichen Personen zur Beantwortung vorgelegt. Das Alter der Probanden lag zwischen 20 und 60 Jahren.

Fairbairn et al. kamen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß medizinische Fragen nach ca. einer Woche vom Patienten vergessen werden. (8)

Die Fragen zeigten bis auf eine Ausnahme eine 100%ige Stabilität, (einer der 20 Probanden gab keine übereinstimmende Antwort bei der Zweitbefragung der Frage Nr. 6).

Schema für den Vergleich zwischen der ersten und der zweiten Befragung (2)

1. Befragung:

	Ja	Nein
Ja	a	b
Nein	c	d

2. Befragung:

$$N = a+b+c+d$$

N = Gesamtzahl der Befragten

a = übereinstimmende Ja-Antworten

b = Personen, die bei der ersten Befragung nein, bei der zweiten Befragung mit ja antworteten

c = Personen, die bei der ersten Befragung mit ja, bei der zweiten Befragung mit nein antworteten

d = übereinstimmende Nein-Antworten

Als Maß für die Stabilität der Fragen wurde die prozentuale Häufigkeit übereinstimmender Antworten gewählt.

Die Zuverlässigkeit R wird nach folgender Formel berechnet:

$$R = \frac{m}{N} \times 100 \quad (2)$$

$$m = a + d$$

Nach der Zweitbefragung, also dem Retest, wurden zwei Placebotabletten verabreicht und nach 8 Tagen zur Bestimmung des Placeboeffekts der zweite Teil des zweiten Fragebogens zur Beantwortung vorgelegt.

Zwei Probanden ließen die Beantwortung der Konsequenzfrage Nr. 6 aus. Da nur 18 eine übereinstimmende Antwort bei der Frage Nr. 6 gaben, hatte diese nur eine Stabilität von 90%.

Alle anderen Fragen wurden übereinstimmend beantwortet, das heißt, das Beschwerdemuster von Fragebogen Nr. 1 war identisch mit dem des Fragebogens Nr. 2. Das Ergebnis zeigt, daß die Fragen eindeutig formuliert und nicht mißverständlich waren. Die geringe Abweichung im zweiten Teil des Fragebogens belegen den unvermeidbaren Placeboeffekt.

C. Erstellung der Fragen mit den entsprechenden Konsequenzfragen

Durch exogene Zufuhr von SD-Hormonen, sei es in Form von glandulae thyreoideae siccatae, $L-T_3$ oder $L-T_4$, ist das Risiko einer Hyperthyreosis factitia gegeben. Hiaraus ergibt sich, daß die Fragen zur Ermittlung des Beschwerdemusters nach den Symptomen einer Hyperthyreose fahnden müssen. Crooks et al. (20) haben nach Angaben hyperthyreoter Patienten ein Beschwerdemuster zusammengestellt. Auf ihre Angaben bezogen und durch eigene Beobachtungen ergänzt wurden folgende Symptome in Fragen formuliert, so daß sie mittels des Fragebogens durch den Patienten beantwortet werden konnten:

- 1) Sporadische Tachycardie
- 2) Anhaltende Tachycardie
- 3) Arrhythmien
- 4) Reduziertes Leistungsvermögen
- 5) Wärmeintoleranz
- 6) Schweißausbrüche
- 7) Heißhunger
- 8) Tremor
- 9) Unruhe
- 10) Durst
- 11) Diarrhoe

Symptom: 1 und 2

SD-Hormone zeigen cardiovaskuläre Phänomene wie z.B. die Anregung der Herzschlagfolge, des Herzminutenvolumens und der pulmonalen Ventilation. Man nimmt nicht an, daß diese Veränderungen ausschließlich auf einer Stoffwechselsteigerung, bedingt durch SD-Hormone, beruhen, sondern sich durch eine Konzentration von adrenalinartigen Stoffen auf den Herzmuskel auswirken. Der O_2 -Verbrauch des Herzens wird durch $L-T_3$ stärker als durch $L-T_4$ beeinflusst (27c). Um den Schweregrad dieses Symptoms abschätzen zu können, formulierten wir eine Frage nach sporadischer und eine zweite nach anhaltender Tachycardie.

1. Frage zu Symptom 1:

"Haben Sie auch in Ruhe Herzklopfen, wenn Sie
z.B. im Bett liegen oder im Sessel sitzen?"

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Hat sich das Herzklopfen nach den Tabletten verstärkt?"

Nach "nein":

"Haben Sie nach den Tabletten Herzklopfen bemerkt,
das auch in Ruhe anhielt?"

Patienten mit anhaltender Tachycardie geben meistens ihr Herzklopfen mit einer Dauer von mehr als 10 Minuten an. So hat sich diese Formulierung in der Praxis bewährt:

2. Frage zu Symptom 2:

"Dauert dieses Herzklopfen länger als 10 Minuten?"

Wir stellten, gleich ob diese Frage bejaht oder verneint wurde nur eine Konsequenzfrage:

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil:

"Hat sich das Herzklopfen nach den Tabletten verstärkt?"

Symptom: 3

Im Hinblick auf den O_2 -Verbrauch durch SD-Hormone scheint die Vorhofmuskulatur stärker anzusprechen als die Kammer- und Skelettmuskulatur, wodurch sich die größere Häufigkeit der Flimmerarrhythmien erklären läßt. Diese starke Affinität der SD-Hormone zu den Vorhöfen geht aus einer Arbeit von Kurland und Golodetz hervor (21). Wir formulierten eine für den Patienten verständliche Frage nach Arrhythmien.

3. Frage zu Symptom 3:

"Haben Sie häufig unregelmäßigen Herzschlag
(Herzstolpern)?"

Es hat sich gezeigt, daß im allgemeinen Sprachgebrauch Arrhythmien als Herzstolpern bezeichnet werden.

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Hat sich nach den Tabletten der unregelmäßige Herzschlag verstärkt?"

Nach "nein":

"Ist bei Ihnen nach den Tabletten unregelmäßiger Herzschlag (Herzstolpern) aufgetreten?"

Symptom 4 und 9:

Von besonderer Bedeutung ist die Beziehung der SD-Hormone zu den Hormonen des Nebennierenmarks. So lassen viele klinische Symptome bei einer Hyperthyreose den Schluß zu, daß hier sowohl die Adrenalin- als auch die Noradrenalin ausschüttung eine wesentliche Rolle mitspielen. Diese Inkretion beruht auf einem Reizzustand des sympathischen Nervensystems durch die SD-Hormone (27e). So klagen viele Patienten häufig über Konzentrationsschwäche, sie sind gereizt, unruhig, erregt und gespannt gegenüber ihrer Umgebung. Oft sind sie in ihrem Verhalten als ängstlich zu bezeichnen (27f, 35). Wir faßten diese Veränderungen, die Hyperthyreotiker, aber auch Patienten mit Hyperthyreosis factitia in abgeschwächter Form aufweisen, zusammen unter den Begriffen der "reduzierten Leistungsfähigkeit" und der "inneren Unruhe".

4. Frage zu Symptom 4:

"Ist Ihnen aufgefallen, daß Ihre Leistungskraft in letzter Zeit merklich nachgelassen hat, so daß Ihnen die Arbeit über den Kopf wächst?"

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Hat Ihre Leistungskraft nach den Tabletten noch stärker nachgelassen?"

Nach "nein":

"Hat Ihre Leistungskraft nach den Tabletten merklich nachgelassen?"

9. Frage zu Symptom 9:

"Leiden Sie unter "innerer Unruhe", die es Ihnen unmöglich macht, längere Zeit still zu sitzen?"

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Hat sich nach den Tabletten Ihre "innere Unruhe" verstärkt?"

Nach "nein":

"Haben Sie nach den Tabletten eine "innere Unruhe" bemerkt, so daß Sie einfach nicht stillsitzen konnten?"

Symptom: 5 und 11:

SD-Hormone bewirken bei Warmblütern eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs, eine Erhöhung der Wärmeproduktion und Hypermetabolismus. Die erhöhte Wärmeproduktion entsteht dadurch, daß bei einer höheren, unphysiologischen Konzentration von SD-Hormonen die Überführung von Phosphaten in die energiereichere Form, dem ATP, gehemmt wird. Die Verbrennungsenergie wird hierbei nicht gespeichert, sondern direkt als Wärme freigesetzt (27a). Aus diesem Zusammenhang läßt sich die Wärmeintoleranz erklären. Von vielen Autoren wird sie als ein charakteristisches Symptom der Hyperthyreose gedeutet. Wir hielten es für sinnvoll, für die Beurteilung dieses wichtigen Symptoms zusätzlich eine Kontrollfrage zu stellen, die aber gegenläufig beantwortet werden mußte, d.h., daß bei vorliegendem Symptom bei gleicher Aussage einmal bejaht und einmal verneint wird. So lautet die erste Frage mit ihren Konsequenzfragen:

5. Frage zu Symptom 5:

"Fühlen Sie sich in gut geheizten Räumen wohl?"

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Konnten Sie auch nach den Tabletten Wärme gut vertragen?"

Nach "nein":

"Konnten Sie nach den Tabletten gut geheizte Räume noch schlechter ertragen als vorher?"

Die folgende Kontrollfrage wurde nicht unmittelbar anschließend, sondern am Ende des Fragenkataloges gestellt. Wir wollten verhindern, daß der Befragte durch aufeinanderfolgende gleiche Symptombefragung beeinflusst wird. So lautet die Kontrollfrage:

11. Frage zu Symptom 5:

"Bevorzugen Sie kühle Räume, weil Sie es im Warmen nicht aushalten können und sofort die Fenster öffnen oder den Raum verlassen müssen?"

Wir wählten diese Formulierung, da nach unseren Erfahrungen es den Patienten mit leichter Hyperthyreose oder einer Hyperthyreosis factitia am häufigsten auffällt, wenn sie im Gegensatz zu den anderen, sich im selben Raum befindenden Personen, die sich bei ausreichender Zimmertemperatur wohlfühlen, den Drang verspüren, Fenster oder Türen zu öffnen.

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Konnten Sie es nach den Tabletten im Warmen noch schlechter aushalten als vorher?"

Nach "nein":

"Bevorzugten Sie nach den Tabletten kühle Räume, weil Sie es im Warmen nicht aushalten konnten?"

Symptom: 6

Da Energie unter Gabe von SD-Hormonen also nur bedingt als ATP konserviert und hauptsächlich in Form von Wärme vom Körper abgestrahlt wird, kommt es bei leichter körperlicher Betätigung schnell zu Schweißausbrüchen, denn zu der Wärme, die durch den Hypermetabolismus entsteht, summiert sich noch jene, die durch die Atmungskette aus dem ATP bei Muskelarbeit frei wird. Wir formulierten aus dieser Überlegung folgende Frage:

6. Frage zu Symptom 6:

"Neigen Sie selbst bei leichter Arbeit zu Schweißausbrüchen?"

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Sind bei Ihnen nach den Tabletten noch häufiger Schweißausbrüche aufgetreten?"

Nach "nein":

"Sind bei Ihnen nach den Tabletten selbst bei leichter Arbeit gehäuft Schweißausbrüche aufgetreten?"

Symptom: 7

Da der Organismus das Energiedefizit ausgleichen muß, entsteht der Drang zur Nahrungsaufnahme. Aufgrund mangelnder Energiekonservierung in Form von ATP und begrenzter Nahrungsaufnahmemöglichkeiten des Magens kommen wir zu der Frage:

7. Frage zu Symptom 7:

"Haben Sie öfter Heißhunger, so daß Sie über die drei üblichen Mahlzeiten hinaus essen müssen?"

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Hat sich Ihr Heißhunger verstärkt seit Einnahme der Tabletten?"

Nach "nein":

"Ist bei Ihnen nach Einnahme der Tabletten in auffälliger Weise Heißhunger aufgetreten?"

Symptom: 8

SD-Hormone steigern bei einem Überangebot die vegetative und die neurovegetative Erregbarkeit. Dies kann sich in Unruhe und Konzentrationsschwäche, aber auch in Tremor der ausgestreckten Finger, ausdrücken (27g).

8. Frage zu Symptom 8:

"Strecken Sie bitte die Arme aus und spreizen Sie die Hände. Haben Sie ein deutliches Händezittern?"

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Strecken Sie bitte die Arme aus und spreizen Sie die Hände. Hat das Händezittern nach den Tabletten zugenommen?"

Nach "nein":

"Strecken Sie bitte die Arme aus und spreizen Sie die Hände. Haben Sie nun nach den Tabletten deutliches Händezittern?"

Symptom: 10

T₃- und T₄-Dosen zeigen eine stoffwechselbedingte Phosphatausscheidung, die nicht diuretischer Natur ist, zusätzlich kommt es noch zu einem Kaliumverlust (27b). Bedingt durch die veränderten osmotischen Verhältnisse neigt der Organismus zu einem Wasserverlust, der durch starkes zusätzliches Trinken ausgeglichen werden soll. Wir formulierten:

10. Frage zu Symptom 10:

"Haben Sie starken Durst, so daß Sie deutlich mehr trinken müssen als andere Familienmitglieder oder Kollegen am Arbeitsplatz?"

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Hat sich nach den Tabletten der Durst verstärkt?"

Nach "nein":

"Haben Sie nach den Tabletten auffällig mehr
Durst gehabt als vorher?"

Symptom: 11

Im Gastrointestinal-Trakt äußern sich SD-Hormongaben häufig mit gesteigerter Darmmotilität unter den Symptomen der Diarrhoe. Vermehrte Darmperistaltik bedeutet jedoch höhere Durchlaufgeschwindigkeit des Darminhaltes und somit geringere Resorption von Nährstoffen. Als Folgeerscheinung können Körpergewichtsverluste auftreten (27h). Wir formulierten:

12. Frage zu Symptom 11:

"Leiden Sie häufig unter Durchfall?"

Konsequenzfrage auf dem 2. Fragebogenteil nach "ja":

"Hat der Durchfall nach den Tabletten zugenommen?"

Nach "nein":

"Haben Sie nach den Tabletten Durchfall gehabt?"

Nach Gewichtsverlusten wurde vor der Suppression gefragt:

Frage: "Haben Sie in letzter Zeit deutlich an Gewicht
verloren?"

"Wieviel kg?"

"In wieviel Monaten?"

Da aber auch Zigarettenabusus Gewichtsverluste herbeiführen kann, fragten wir:

Frage: "Rauchen Sie?"

"Mehr als 10 Zigaretten?"

"Mehr als 20 Zigaretten?"

D. Patientengut und Suppressionstechnik

Die Patienten stammen aus dem Patientengut der Poliklinik für Nuklearmedizin. Es wurden nur solche Patienten mit 3mg L-T₄ supprimiert, bei denen eine SD-Überfunktion ausgeschlossen worden war. Zum Abschluß dienten neben anamnestischen und klinischen Befunden periphere Hormonwerte (T₃-in vitro Test, Gesamt-Thyroxin nach der CPBA-Methode). Im Rahmen dieser Untersuchung wurde den Patienten venöses Blut entnommen zur oben bezeichneten Hormonbestimmung. Hiernach wurden 400 - 600 μ Ci ^{99m}Tc O₄⁻ i.v.

injiziert und nach 20 Minuten ein Farbscintigramm der SD geschrieben (34). Die Patienten kamen nüchtern und mußten bis 4 Stunden nach Applikation von T₄ Nahrungskarenz einhalten. Vor der T₄-Gabe mußte der erste Teil des Fragebogens ausgefüllt werden. Dem Patienten wurde in Gegenwart des Arztes 3mg L-T₄ per os verabreicht.

(s. Analysenbericht von L-T₄ in der Anlage)

Nach 8 Tagen wurden die Patienten wieder bestellt und mußten den 2. Teil des Fragebogens, und zwar nur die angekreuzten Konsequenzfragen wiederum mit "ja" oder "nein" beantworten. Anschließend wurde ein Kontrollscintigramm in der oben schon erwähnten Technik durchgeführt. Jene Patienten, bei denen sich auf dem zweiten Farbscintigramm kompensierte autonome Adenome zeigten, wurden für den Fragebogentest ausgeschlossen.

E. Auswertung des Fragebogens nach dem Vier-Felder-Befragungstest

Bei der Beantwortung der Fragen auf dem Fragebogen gab es vier verschiedene Möglichkeiten der Aussage. Als Auswertungsmöglichkeit bot sich der Vier-Felder-Befragungstest an.

		Vor Supp.	
		Ja	Nein
Nach Supp.	Ja	a	b
	Nein	c	d

$$N = a + b + c + d$$

N = Die Summe aller befragten Personen

a = Die Summe aller Patienten, die erst ein Symptom mit ja beantworteten und bei der zweiten Befragung, also nach Suppression ebenfalls mit ja antworteten (im Sinne einer Verstärkung)

b = Ein Symptom erst verneint und nach Suppression bejaht, also nein-ja-Wechsler (im Sinne einer Nebenwirkung)

c = Ein Symptom erst bejaht und nach Suppression verneint, also ja-nein-Wechsler (keine Nebenwirkung)

d = Ein Symptom erst verneint und nach Suppression ebenfalls verneint, also nein-nein-Konstanz (keine Nebenwirkung)

Hieraus ergibt sich, daß nur die Buchstaben a und b eine Veränderung für den Patienten bedeuten. Bei a eine Verstärkung eines bereits bestehenden Symptomes und b das Auftreten eines vor der Suppression noch nicht vorhandenen Symptomes. Die prozentuale Häufigkeit eines Symptomes errechnet sich wie folgt:

$$\frac{a + b}{N} \times 100 = H (\%)$$

H = relative Häufigkeit eines Symptomes.

Eine Ausnahme bildet aufgrund der Formulierung die Frage Nr. 6. Bei ihr zeigten die Buchstaben $b + c$ eine Veränderung im oben genannten Sinne und wurde entsprechend berechnet.

Ergebnisse

Es wurden 147 euthyreote Patienten in 6 Gruppen nach Alter und Geschlecht untersucht.

Tabelle A :

Gruppe I 10-25 Jahre		Gruppe II 26-40 Jahre		Gruppe III über 40 Jahre	
wb.	m.	wb.	m.	wb.	m.
N =	N =	N =	N =	N =	N =
24	22	28	18	35	20

Das Symptom der Wärmeintoleranz findet sich in Frage Nr. 6 als auch in Frage Nr. 12 wieder. Es wurden nur übereinstimmende Aussagen dieser beiden Fragen ausgewertet. Bei Nichtübereinstimmung wurden beide Aussagen ausgeschlossen.

Absolute Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen bei der 3mg L-T₄ Suppression

TABELLE B:

Frage- Nr.:	SYMPTOME	Gruppe I			Gruppe II			Gruppe III		
		♀		♂	♀		♂	♀		♂
		a	b (N)	a b (N)	a	b (N)	a b (N)	a	b (N)	a b (N)
1	sporad. Tachycardie	2	4 24	0 0 22	2	2 27	2 4 18	3	6 35	2 3 20
2	anhalt. Tachycardie	1	4 23	0 0 18	2	2 25	2 2 18	3	5 34	2 5 19
3	Arrhythmien	1	3 24	0 0 22	4	0 27	0 4 18	2	2 33	2 1 19
4	red. Leistungsfäh.	2	1 24	2 2 22	8	0 28	1 3 17	4	3 34	4 1 19
5	X) Wärmeintoleranz	3	0 20	0 0 18	3	3 26	2 3 18	1	2 26	6 0 16
6	Schwitzen	3	2 24	5 1 22	8	3 28	2 0 18	3	3 33	6 4 20
7	Heißhunger	1	1 24	1 0 22	1	1 28	1 0 18	0	1 34	0 1 19
8	Händezittern	0	1 24	1 3 22	1	1 28	2 1 18	3	0 34	1 6 19
9	Unruhe	6	0 24	5 0 22	4	3 27	5 1 18	3	3 34	4 4 20
10	Durst	2	2 24	5 0 22	3	3 28	1 2 18	1	3 34	2 1 19
11	Wärmeintoleranz	3	0 20	0 0 18	3	3 26	3 2 18	1	2 26	5 1 16
12	Diarrhoe	1	3 24	1 4 22	1	3 28	1 1 18	0	3 34	1 3 20
Subjektive Unverträglichkeit		4	24	2 22	5	28	5 18	9	35	7 20

X) = Hier steht für a = b und für b = c

Zeichenerklärung: a, b, N s. Seite 17

Relative Häufigkeit der Nebenwirkungen der 3mg L-T₄ Suppression

TABELLE C:

Frage-Nr.:	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
	10-25 Jahre		26-40 Jahre		über 40 Jahre	
	♀ N = 24	♂ N = 22	♀ N = 28	♂ N = 18	♀ N = 35	♂ N = 20
1	25	0	15	33	26	25
2	22	0	16	22	23	37
3	17	0	15	22	12	16
4	13	18	29	22	21	26
5+11	15	0	23	28	11	37
6	21	27	39	11	18	50
7	8	4	7	5	3	5
8	4	18	7	17	9	37
9	25	23	26	33	18	40
10	17	23	21	17	12	16
12	17	23	14	11	9	20
Mittlere Symptom- häufigkeit	17 ⁺ ₇	12 ⁺ ₁₁	19 ⁺ ₁₀	20 ⁺ ₉	15 ⁺ ₇	20 ⁺ ₁₃
Subjektive Unverträglich- keit	17	9	18	28	26	35

X) = Die Wärmeintoleranz ist hier zusammengefasst, im Gegensatz zu Tabelle B

S) = Standardabweichung

Alle Angaben in Prozent

Da es sich bei den Nebenwirkungen um Ja-Nein-Daten, dichotome Daten, (9) handelt, mußten zur statistischen Auswertung der Tabelle B Transformationen durchgeführt werden. Jedes Symptom der absoluten Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen wurde nach Alter und Geschlecht aufgeschlüsselt und bei der weiteren Auswertung als eine Zelle betrachtet. Es wurde die Logittransformation angewandt.

$$Z = \ln \frac{r + 0,5}{n - r + 0,5}$$

r = Anzahl der Patienten, die Nebenwirkungen zeigten

n = Gesamtzahl der Patienten in einer Zelle

$\ln$ = natürlicher Logarithmus

Da aber die Nebenwirkungen einerseits im Sinne eines schon bestehenden Symptoms als Verstärkung (Typ a) und andererseits als neu auftretendes Symptom (Typ b) auftraten, wurden diese beiden Möglichkeiten berücksichtigt und getrennt analysiert.

$$Z_a = \ln \frac{r_a + 0,5}{n - r_a + 0,5}$$

und

$$Z_b = \ln \frac{r_b + 0,5}{n - r_b + 0,5}$$

r_a = Anzahl der Patienten in einer Zelle mit einer Symptomverstärkung (Typ a)

r_b = Anzahl der Patienten, die nach Suppression das betreffende Symptom zeigten (Typ b)

Für jede der 12 Nebenwirkungen wurde mit Hilfe der Varianzanalyse unter Verwendung von Z_a und Z_b geprüft, ob sich Unterschiede zwischen Geschlechts- und Altersgruppen ergaben. Die Angaben der Fragen 5 und 11, die das Symptom "Wärmeintoleranz" behandeln, wurden nicht zusammengefaßt, sondern getrennt analysiert.

Insgesamt liegen also 12 (Nebenwirkungen) $\times$ 2 (Z_a ; Z_b) Varianzanalysen mit jeweils 2 Tests (Alter und Geschlecht) vor. Dies sind insgesamt 48 Teststatistiken.

Varianzanalyse der 3mg L-T₄ Suppression, getrennt nach Alter und Geschlecht, unter Berücksichtigung der Beschwerdekomplexe

a und b

T A B E L L E D:

Frage- Nr.:	S Y M P T O M	Beschwerde- komplex <u>a</u>		Beschwerde- komplex <u>b</u>	
		Alter	Geschlecht	Alter	Geschlecht
1	sporad. Tachycar.	0,5439	0,6721	0,6865	0,7172
2	anhalt. Tachycar.	0,2350	0,8201	0,6180	0,7220
3	Arrhythmien	0,6021	0,3923	0,9868	0,8479
4	red. Leistungsf.	0,7641	0,7349	0,9336	0,3736
5 X)	Wärmeintoleranz	0,8272	0,9287	0,1613	0,6848
6	Schwitzen	0,9925	0,6750	0,5697	0,6264
7	Heißhunger	<u>0,0271</u>	0,1252	0,7272	0,5206
8	Händezittern	0,3930	0,3146	0,8208	0,2182
9	Unruhe	0,3997	0,2456	<u>0,0933</u>	0,7313
10	Durst	0,5276	0,3876	0,4071	0,3597
11	Wärmeintoleranz	0,8396	0,9798	<u>0,0182</u>	0,5208
12	Diarrhoe	0,5083	0,2638	0,4644	0,6473

$\alpha \leq 0,1$

α = Signifikanzniveau

X = Fragen Nr. 5 und Nr. 11 wurden getrennt analysiert.

In einer weiteren Analyse (s. Tabelle E) wurde der Beschwerdekomplex des Typus a und b zusammengefaßt und wie folgt die Logittransformation formuliert:

$$Z_{a,b} = \ln \frac{r_a + r_b + 0,5}{n - (r_a + r_b) + 0,5}$$

Für die 12 Nebenwirkungen wurde dann mit Hilfe der Varianzanalyse von $Z_{a,b}$ geprüft, ob sich Unterschiede zwischen den Geschlechts- und Altersgruppen feststellen lassen.

Tests auf Unterschiede von Nebenwirkungen nach
Alter und Geschlecht

T A B E L L E E:

Frage- Nr.:	S Y M P T O M	Alter	Geschlecht
1	spored. Tachycardie	0,6135	0,6495
2	anhalt. Tachycardie	0,5207	0,6798
3	Arrhythmien	0,5885	0,6375
4	red. Leistungsfäh.	0,2124	0,5245
5	X) Wärmeintoleranz	0,4994	0,9209
6	Schwitzen	0,9063	0,9106
7	Heißhunger	0,4404	0,7561
8	Händezittern	0,0816	0,0261
9	Unruhe	0,8290	0,3335
10	Durst	0,3870	0,5162
11	Wärmeintoleranz	0,4994	0,9209
12	Diarrhoe	0,5417	0,3777

$\alpha \leq 0,1$

α = Signifikanzniveau

X = Fragen Nr. 5 und Nr. 11 wurden getrennt analysiert

Diskussion

=====

Eine dem Regelkreis gehorchende Schilddrüse (SD) läßt sich sowohl mit T_3 als auch mit T_4 supprimieren. Wenn aber Hormone in unphysiologisch hohen Dosen appliziert werden müssen, um eine ausreichende Ruhigstellung des SD-Gewebes sicherzustellen, sollte dasjenige Hormon verabreicht werden, das die geringste Belastung bezüglich der Nebenwirkungen für den Patienten darstellt.

So machen eine Anzahl von Autoren unterschiedliche Angaben hinsichtlich der Qualität und Quantität der Nebenwirkungen bei der diagnostischen Suppression mit T_3 .

Stötter et al. (36) zeigten, daß bei einer Dosierung von $20 \mu\text{g}$ T_3 pro die bei einigen Patienten subjektive Beschwerden in Form von Tachycardien, Transpiration und Arrhythmien auftraten.

Während Schindler et al. (33) bei geringen Hormondosen keine Nebenwirkungen beobachteten, machen sie bei steigender Dosierung auf eine koronare Minderdurchblutung aufmerksam.

Heinze et al. (16, 17) konnten mit $60 \mu\text{g}$ L- T_3 /die ausreichend supprimieren, ohne Nebenwirkungen in irgendeiner Form beobachtet zu haben.

Mahlstedt und Joseph (26) fanden dagegen bei etwa 40 % der Patienten, die mit $60 - 100 \text{ ng}$ L- T_3 täglich supprimiert wurden subjektive Beschwerden in Form von Tachycardien, Arrhythmien, reduzierte Leistungsfähigkeit, Wärmeintoleranz, Heißhunger, Hände zittern, Unruhe, Durst und Durchfälle, wobei die mittlere Symptombhäufigkeit bei $35 \pm 17 \%$ lag.

Auch Hartwig et al. (14) fanden bei täglicher Dosierung von $75 \mu\text{g}$ L- T_3 bei einigen Patienten Herzrhythmusstörungen.

Preil (29) fand bei ihrer Arbeit Nebenwirkungen bei der diagnostischen Suppression mit L- T_3 , die denen von Mahlstedt in qualitativer Hinsicht ähnlich waren.

Radioimmunologische Untersuchungen von T_3 im Serum haben gezeigt, daß bei Applikation von T_4 die T_3 -Konzentration im Plasma im Normalbereich blieb, während bei der Verabreichung von T_3 -haltigen Präparaten kurzfristig der T_3 -Spiegel im Serum bis zu 500 % über den Normbereich anstieg (37). Daher erklärt sich auch, daß empfindliche Patienten eher nach T_3 -Applikationen über Nebenwirkungen klagen als nach T_4 -haltigen Präparaten. Der Grund für diese Unverträglichkeit liegt in der stärkeren biologischen Wirksamkeit des T_3 , auch bedingt durch seine geringere Bindung an Plasmaproteine (28).

Wallack et al. (38) stellten bei ihrer oralen 3mg L- T_4 -Suppression keine Nebenwirkungen fest. Ebenso geben Järne-gerot et al. (19) bei gleicher Suppressionstechnik an, keine Nebenwirkungen beobachtet zu haben. Auch Bernstein und Robbins (31) konnten nach Applikation von 2.5mg L- T_4 nicht über toxische Nebenwirkungen berichten.

Hartwig et al. (14) fanden bei Suppression mit L- T_4 sowohl bei euthyreoten als auch bei Basedow-Patienten Nebenwirkungen in Form von Schweißausbrüchen, Erregungen und kardiopathischen Erscheinungen. Er empfiehlt daher, das T_4 mit einem Propranolol-Mantel zu umgeben. Es ist zu vermuten, daß das angewandte T_4 -Präparat keinen hohen Reinheitsgrad hinsichtlich der T_3 -Fraktion besitzt.

Die von uns gefundenen Nebenwirkungen sind mit den Symptomen der autonomen Adenome und der Hyperthyreose in der Qualität vergleichbar (15). Jedoch ist Vergleichbarkeit dieser Symptome bezüglich der Zahlenangaben nur bedingt möglich, da andere Untersuchungsmethoden als ein standardisierter Fragebogen vorgenommen wurden.

Berücksichtigt werden muß auch das nach Alter und Geschlecht unterschiedliche Patientengut.

Mahlstedt et. al. (24) berichteten bei ersten Untersuchungen über eine mittlere Symptommhäufigkeit von 4 - 7 % bei der L-T₄-Suppression. Dieses Ergebnis basiert aber nur auf einem kleinen Patientengut, wobei die Untersuchungen in einer kalten Jahreszeit lagen und sich nur über einen kurzen Zeitraum erstreckten. Dieses Ergebnis dürfte nicht als repräsentativ angesehen werden und war Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit.

Die vorliegenden Untersuchungen erfaßten eine große Patientenzahl und erstreckten sich über ein Jahr, wobei alle Klimaverhältnisse einbezogen wurden. Wir haben darauf verzichtet, unsere Ergebnisse gegen eine Placebogruppe zu prüfen. Man hätte ein gleich großes Patientengut in ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung vor und nach Gabe von Placebo szintigraphieren müssen. Wir hielten jedoch diese nicht indizierte Belastung dem Patienten gegenüber für nicht zumutbar, nicht zuletzt auch wegen der teils langen Anreisewege unserer Patienten.

Die von uns durchgeführte einmalige 3mg L-T₄-Suppression zeigt bei dem vorliegenden Patientengut 9 - 35 % subjektive Unverträglichkeit. Sie wurde ermittelt durch die Frage im 2. Teil des Fragebogens, die lautet: Sind Ihnen die Tabletten gut bekommen?

Die anderen 12 Symptome sind statistisch auf Geschlechts- und Altersabhängigkeit geprüft worden. Das Symptom Wärmeintoleranz (Nr. 5) und die Kontrollfrage Nr. 11 sind getrennt untersucht worden.

In der Tabelle D sind von den 48 gezeigten Teststatistiken 3 mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,1$ verbunden. Testet man auf einem Niveau 0,1, würde man unter 50 Tests rein zufällig 5 signifikante Ergebnisse erwarten. Da in der vorliegenden Tabelle nur 3 beobachtet wurden, kann weder auf Geschlechtsabhängigkeit noch auf eine Altersabhängigkeit bei der Nebenwirkungshäufigkeit geschlossen werden.

Von den 24 gezeigten Teststatistiken der Tabelle E sind zwei mit einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,1$ verbunden. Rein zufällig würde man bei 25 Tests 2,5 signifikante Ergebnisse erwarten. Es kann also auch bei der Zusammenfassung des Beschwerdekomples Typ a und b nicht auf eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit bei der Nebenwirkungshäufigkeit geschlossen werden.

Auffallend ist jedoch bei dem Symptom 8 der Tabelle E, daß sowohl in der Alters- wie auch in der Geschlechtsaufteilung die Statistikanalysen kleiner 0,1 liegen. Da aber keine Signifikanz vorhanden ist, muß dieser Sachverhalt nur als ein Zufallsbefund angesehen werden.

Die Arbeiten von Braverman et al. (5) und Hesch et al. (18) zeigten, daß im Alter und in der Jugend im Gegensatz zum mittleren Lebensalter ein signifikanter Anstieg des TBG beobachtet wurde. Für exogen zugeführtes T_4 wäre demnach eine ausreichende Trägerproteinmenge vorhanden, die freies T_4 zu binden vermag. Da aber T_4 eine stärkere Bindungsaffinität zum TBG zeigt als vergleichsweise T_3 , könnte bei einem Überangebot von exogenem T_4 T_3 von seinem Trägerprotein gelöst und biologisch aktiv werden (23). Der verhältnismäßig hohe TBG-Spiegel würde jedoch bewirken, daß nur geringe Mengen T_3 frei würden, die dann eventuell als Nebenwirkung wahrgenommen würden. Obwohl die statistische Auswertung des Fragebogens keine signifikante Aussage über Nebenwirkungen zuließ, zeigte sich dennoch eine subjektive Unverträglichkeit.

Sowohl Untersuchungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz, der respiratorischen Arrhythmie wie auch der Hautbeschaffenheit zeigten im arrhythmischen Mittel keine Veränderungen als Folge der 3mg L- T_4 Suppression. Da insbesondere bei den älteren männlichen Patienten der Höchstsatz von 35 % subjektiver Unverträglichkeit vorliegt, empfehlen wir, besonders bei kardialer Vorschädigung, nicht in einer Einzeldosis von 3mg L- T_4 , sondern in drei Einzeldosen zu je 1mg L- T_4 an drei aufeinanderfolgenden Tagen zu supprimieren.

Zusammenfassung

Klinische Beobachtungen gaben Anlaß zu der Vermutung, daß bei der diagnostischen Suppression mit 3mg L-T₄ Nebenwirkungen auftraten. Wir versuchten daher mittels eines standardisierten Fragebogens, diese Nebenwirkungen bei euthyreoten Patienten verschiedenen Alters und Geschlechts zu erfassen. Die Fragen bezogen sich auf den Symptomkomplex der Hyperthyreosis factitia und waren eindeutig und allgemein verständlich formuliert, so daß sie ohne fremde Hilfe durch den Patienten selbst beantwortet werden konnten. Der Aufbau und die besondere Kopiertechnik dieses Doppelfragebogens erlaubten es, daß veränderte bzw. unveränderte Beschwerdemuster des Patienten als Folge der 3mg L-T₄-Einnahme aufzuzeigen. Die diagnostische Schilddrüsen-Suppression mit einer Einzeldosis von 3mg L-T₄ zeigt keine Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Das vorliegende euthyreote Patientengut zeigte aber in 12 - 28 % der Fälle hyperthyreosetypische Nebenwirkungen, verbunden mit 9 - 35 % subjektiver Unverträglichkeit. Unter Berücksichtigung des Placeboeffektes schätzen wir den Anteil echter Nebenwirkungen auf 5 - 20 %.

Gegenüber der bisher üblichen Einnahme der täglichen Dosis L-T₃ ist die einmalige Einnahme von 3mg L-T₄ verträglich und kann für die breite klinische Anwendung empfohlen werden. Als Kontraindikation haben zu gelten:

- frischer Myocardinfarkt
- schwere Koronarsklerose
- Hyperthyreose

Literaturverzeichnis

1. Albert, J.P.: Der Initial-Suppressionstest in der Schilddrüsendiagnostik. Diagnostik 5:373- 375 (1972)
2. Blohmke, M.: Kann der Patient seine Anamnese an Hand eines Fragebogens selber niederschreiben?
Münchener Medizinische Wochenschrift: 46 (1970) 2111
3. Börner, W.: Schilddrüse, Nuklearmedizinische Diagnostik, Farbwerke Hoechst AG
4. Burke, G.: The triiodothyronine suppression test
Amer. J. Med. 42:(1967) 600
5. Braverman, L.E.: Observations concerning the Binding Thyroid Hormones in Sera of normal Subjects of Varying Ages.
Journal of Clinical Investigation, Vol. 45. No 8, 1966
6. Cochrane, A.L., Chapman, P.J.: Observers error in talking medical histories. Lancet 1: (1951) 1007-1009
7. Emrich, D.: Nuklearmedizin Funktionsdiagnostik, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1971, S. 165
8. Fairbain, A.S.: Variability in answers to a questionnaire on respiratory symptoms. Brit. J. prev. soc. Med. 13
9. Fleiss, J.L.: Statistical methods for rates and proportions. Wiley, New York 1973
10. Freyschmidt, P.: Schilddrüsenerkrankungen, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1968, S. 40
11. Graul, K.H.; Kuni, H.; Joseph, K.: Nuklearmedizin, Bildkompendium. Farbwerke Hoechst AG
12. Grüntzig, A.: Prüfung der Zuverlässigkeit medizinischer Fragen in der epidemiologischen Forschung. Meth. Inform. Med. 3: (1968) 159
13. Hales, J.B.: Quantitative observations with the triiodothyronine suppression test of thyroid function. J. Clin. Endocr. 21 : (1961) 189
14. Hartwig, W.J.: Modifizierter Schilddrüsen- Aufnahme-Test mit einer Einzeldosis L-Thyroxin kombiniert mit Propranolol. Pcl. Tyg. Lek. 27: (1972) 1028 (Poln)
15. Heggin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Thieme-Verlag, Stuttgart (1966): 240-249

16. Heinze, H.G.: L-Trijodthyronin-Suppressionstest der Schilddrüse. *Therapeutische Umschau* (Bern) 24: (1967) 397
17. Heinze, H.G.; Pabst, H.; Sonntag, A.: Suppression der Schilddrüse mit L-Trijodthyronin. *Münch. med. Wschr.* 34: (1968) 1875
18. Hesch, R.D.: Total and free Triiodothyronine and Thyroid-Binding Globulin Concentration in elderly human persons
Europ. J. Clin. Invest. 6: (1976) 139-145
19. Järnegerot, G.: Erfahrungen mit einem Schilddrüsen-Suppressionstest unter Verwendung einer großen Dosis L-Thyroxin.
Läkartidningen 70 (1973): 381 (Schwed.)
20. Joseph, K.: Störungen der Schilddrüsenfunktion
Deutsches Ärzteblatt- Ärztliche Mitteilungen 34 (Aug. 1971): 2335
21. Kurland, G.S.; Golodetz, A.: Thyroid function in supraventricular tachycardias: Turnover of intravenously infused J^{131} -labeled L-Triiodothyronine. *J. Clin. Endocr.* 19 (1959): 92
22. Leistner, G.H.: Der Schilddrüsen-suppressionstest mit Trijodthyronin. *Klin. Wschr.* 24: (1967) 1241
23. Lybeck, H.: Electrophoretic studies on free and protein bound J^{131} in serum. *Acta med. scand.* 158, suppl. 327 (1957)
24. Mahlstedt, J.; Joseph, K.; Graul, E.: Suppressionstest der Schilddrüse nach einmaliger Gabe von 3mg L-Thyroxin. *Nuc. Compact* 5 (1972): 4
25. Mahlstedt, J.; Neugebauer, R.; Joseph, K.; Graul, E.: $99^{m}Tc$ -Fertechnetat-uptake unter Suppression (3mg L-Thyroxin) zur Untersuchung der Schilddrüsenregulation. *Nuc. Compact* 5 (1972): 4
26. Mahlstedt, J.; Joseph, K.: 3mg L-thyroxine as a single dose for testing thyreodial suppressibility.
Acta Endocrinol. 173 (1973): 19
27. Oberdisse, K.; Klein, E.: Die Krankheiten der Schilddrüse.
Thieme-Verlag, Stuttgart, (1967)
- 27a. Seite 81
- b. Seite 86
- c. Seite 88

27d. Seite 220

27e. Seite 216

27f. Seite 178

27g. Seite 125

27h. Seite 234

27i. Seite 221

27k. Seite 217

27l. Seite 126

28. Osorio, C.: Carriage of circulating Thyroid hormones and the estimation of total plasma hormone levels.

Suppl. J. Clin. Path. 20 (1967): 335

29. Pfeil, G.: Die Wirkung von L-Thyroxin und L-Thyronin auf die Thyroxinkonzentration im Serum und die Speicherung von ^{131}J .

Vergleichende klinische Untersuchungen zur Frage der diagnostischen Aussagekraft beider Suppressionsverfahren und der Nebenwirkungen der angewandten Substanzen.

Inauguraldissertation (1972) Universität des Saarlandes.

30. Ritter, R.; Bormann, G.; Loeser, A.: Allgemeinstoffwechsel und Trijodthyronin. Klin. Wschr. 33 (1955) : 745

31. Robbins, J.; Bernstein, R.: Intermittent Therapy with L-Thyroxine. New Eng. J. Med. 281 (1969): 1444

32. Scheiffele, E.: Einige Gedanken zur Therapie mit Schilddrüsenhormon L-Thyroxin (T_4) oder Trijodthyronin (T_3). Wissenschaftl. Abtlg. d. Firma Henning, Berlin, März (1973)

33. Schindler, H.; Lachnitt, K.: Trijodthyronin und seine klinische Anwendung. Wien. Med. Wschr. 30 (1961): 490

34. Shimmings, J.: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetate for measuring thyroid suppressibility. J. Nuc. Med. 12 (1970): 51

35. Sidney, C.: The Thyroid. Third edition 1971, S. 440

36. Stötter, G.: Die Schilddrüsenhormone in der Therapie. Dtsch. med. J. 15 (1964): 661

37. Surks, M.; Schadow, A.; Oppenheimer, J.: A new radioimmunoassay for Plasma L-triiodothyronine: measurements in thyroid disease and in patients on hormonal replacement.

J. Clin. Invest. 51 (1972): 3104

38. Wallack, M.S.: A thyroid Suppression test using a single dose of L-Thyroxine.
New England Journal of Medicine 28, 3 (1970): 402
39. Wenzel, K.; Meinhold, H.: Evidence of lower toxicity during thyroxine suppression after a single 3mg L-thyroxine dose: Comparison to the classical L-triiodothyronine test for thyroid suppressibility.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 (1974): 890
40. Werner, S.C.; Spooner, M.: A new and simple test for hyperthyreoidism employing L-triiodothyronine and a twenty-four-hour J^{131} uptake method. Bull. NY Acad. Med. 31 (1955): 137

Analysenwerte des L-Thyroxin 1mg der Firma Henning, Berlin GmbH :

Gehalt: 1.02 ± 0.02 mg

T₃: < 0.5 %

Tablettengewicht: 151.2 ± 2.9 mg

Zerfall: < 1 min

Wirkstoff-

freisetzung: 100 % in max. 60 min

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

Amon, Castenholz, Dimroth, Haan, Hamelmann,
Hennis, Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson,
Keil, Koch, Koecke, Korb, Kühnel, Mahr, Niemeyer,
Oepen, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen,
Rosemann, Rupec, Schienbein, Schiff, Schmidt,
Schmitz-Moormann, Schnell, Seidel, Strohmeier,
Stuke, Walcher, Wolter.

Ihnen allen sei an dieser Stelle aufrichtig
gedankt.

Herzlichen Dank gebührt Herrn Dr. J. Mahlstedt,
von dem die Anregung zur vorliegenden Arbeit
ausging. Er stand mir mit Rat und Tat zur Seite.

Besonderen Dank schulde ich ferner Frau H. Schaefer
für die Hilfe während der statistischen Auswertung
der Arbeit.

Lebenslauf

Am 1. Februar 1945 wurde ich als Sohn der Eheleute Willibald und Welheide Wrede, geb. Ruder, in Lahr/Schwarzwald geboren.

Von Ostern 1951 bis Ostern 1956 besuchte ich die Liebig-Volksschule in Dortmund, anschließend die Röntgen-Realschule in Dortmund, die ich Ostern 1962 mit dem Abschluß der mittleren Reife verließ.

Mein Lehrverhältnis als Chemielaborant mit der Harpener Bergbau AG, Dortmund, beendete ich 1965 nach bestandener Lehrabschlußprüfung, um auf das Westfalen-Kolleg in Dortmund überzuwechseln.

Ostern 1968 absolvierte ich die Reifeprüfung und immatrikulierte mich zum Sommersemester an der Philipps-Universität in Marburg, um das Studium der Zahnheilkunde aufzunehmen.

Am 20. August 1973 erhielt ich die Bestallungsurkunde als Zahnarzt.

Vor meiner Einberufung zur Bundeswehr vervollständigte ich noch den praktischen Teil meiner Inauguraldissertation.

Ab März 1974 arbeitete ich für fünfzehn Monate als Stabsarzt am Bundeswehrkrankenhaus Osnabrück.

Von Juli 1975 bis September 1976 war ich als Assistent in Bochum tätig.

Seit Oktober 1976 arbeite ich in einer Dortmunder Zahnarztpraxis.

